



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



⑪ Veröffentlichungsnummer: **0 595 311 A1**

⑫

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑬ Anmeldenummer: **93117472.6**

⑮ Int. Cl. 5: **A61K 31/44, A61K 31/485,**  
//(A61K31/485,31:44)

⑭ Anmeldetag: **28.10.93**

⑯ Priorität: **30.10.92 DE 4236752**

⑰ Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
**04.05.94 Patentblatt 94/18**

⑱ Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC  
NL PT SE**

⑲ Anmelder: **ASTA Medica Aktiengesellschaft  
An der Pikardie 10  
D-01277 Dresden(DE)**

⑳ Erfinder: **Nickel, Bernd, Dr.  
Alleestrasse 35  
D-64367 Mühlthal(DE)**  
Erfinder: **Lobisch, Michael, Dr.  
Freiherr vom Stein Strasse 29A  
D-64372 Ober-Ramstadt(DE)**  
Erfinder: **Szelenyi, Stefan, Prof. Dr.  
Händelstrasse 32  
D-90571 Schwaig(DE)**  
Erfinder: **Engel, Jürgen, Prof. Dr.  
Erlenweg 3  
D-63755 Alzenau(DE)**  
Erfinder: **Emig, Peter, Dr.  
Taunusstrasse 6  
D-61138 Niederdorffelden(DE)**  
Erfinder: **Pergande, Gabriela, Dr.  
Elisabethenstrasse 38  
D-63071 Offenbach(DE)**

⑳ **Kombinationspräparat aus Flupirtin und Morphin zur Behandlung von Schmerzen und zur Vermeidung der Morphin-Abhängigkeit.**

⑳ Die Kombination aus Flupirtin und Morphin hat die Eigenschaft, stark analgetisch zu wirken und keine morphin-artige Abhängigkeit und Toleranz zu erzeugen. Neue Arzneimittel mit dieser Wirkstoffkombination werden beschrieben.

EP 0 595 311 A1

Das aus Opium, dem eingetrockneten Milchsaft unreifer Mohnkapseln (*Papaver somniferum*), gewonnene Morphin ist seit seiner Isolierung durch Sertürner (1806) in Form des Hydrochlorids als Mittel gegen starke Schmerzen im Gebrauch. Bei häufigem und lang andauerndem Gebrauch dieses Analgetikums, beispielsweise bei Tumorpatienten, besteht die Gefahr der Ausbildung einer Sucht und Toleranzentwicklung (Morphinismus).

Aber auch die beim bestimmungsgemäßen Gebrauch zu beobachtenden Nebenwirkungen wie beispielsweise euphorische Wirkung, emetische Wirkung, spastische Obstipation und Erhöhung des Tonus der glatten Muskulatur reduzieren die therapeutische Anwendbarkeit von Morphin. So hat es nicht an Bemühungen gefehlt, stark wirkende, aber nebenwirkungsarme Analgetika synthetisch darzustellen. Das partial synthetische Produkt Diamorphin (Heroin) ist zwar 10mal wirksamer als Morphin, ruft aber wesentlich leichter Sucht hervor. Pethidin ist ca. 5mal schwächer wirksam als Morphin und ist auch weniger spasmogen.

Auch Pentazocin und Buprenorphin unterliegen auf Grund ihres Suchtpotentials dem Betäubungsmittelrecht.

Tramadol ist nur etwa 1/10 - 1/5 so stark wirksam wie Morphin, dafür besitzt es bis jetzt noch kein bekanntgewordenes Suchtpotential.

Es besteht also immer noch ein großer Bedarf nach einer zuverlässig, auch bei starken Schmerzen gut wirksamen analgetischen Medikation mit wenig Nebenwirkungen, die aus sozialen Gründen kein Suchtpotential aufweisen sollte.

Um den Verbrauch an Analgetika zu senken, oder um die nicht immer ausreichende analgetische Wirkung zu verstärken, hat man den Weg der Kombination von Wirkstoffen beschritten.

Man versucht dabei, durch Kombination von ausgewählten Analgetika mit Morphin die Nebenwirkungen des Morphin weniger stark in Erscheinung treten zu lassen und die analgetische Wirkung zu verstärken.

Da Morphin keine entzündungshemmende Wirkung hat, kann man dieses Defizit in der Morphinwirkung durch Kombination von Morphin mit antiphlogistisch oder antipyretisch wirkenden Analgetika ausgleichen. So beschreiben Vergoni et al. (*Life Sci.*, 50(16), Seite 135-138 (1992)) die potenzierenden Effekte von Pinacidil auf den analgetischen Effekt von Morphin.

Eine Kombination aus rektal verabreichten Indometacin mit intravenös verabreichten Morphin wird von Segstro und Morley-Forster im *Can. J. Anaesth.* 38(5), 578-581 (1991) beschrieben.

Tierversuche, die die Potenzierung von analgetischen Effekten von Morphin und Clonidin an Ratten beschreiben, werden von Wilcox, Carlsson, Joachim und Jurna in *Brain Res.* 405(1), 84-93 (1987)

dargestellt.

Alle Versuche haben zum Ziel, die analgetischen Wirkungen im Sinne einer synergistischen Wirkung zu verstärken, um die Dosis an Analgetikum beziehungsweise Antiphlogistikum und Morphin zu reduzieren.

Flupirtin (INN) ist ein Analgetikum mit muskelrelaxierender Wirkkomponente. (B. Nickel, V. Jakovlev, I. Szelenyi, *Arzneim.-Forsch.* 40(II)8, 909-911 (1990) DE-OS 36 01 195).

Es verfügt über kein Abhängigkeitspotential. (B. Nickel, H.O. Barbe, I. Szelenyi, *Arzneim.-Forsch.* 40(II)8, 905-908 (1990)).

Der antinociceptive Effekt von Flupirtin läßt sich durch Naloxon nicht antagonisieren. Weiterhin zeigt Flupirtin keine Affinität zu Opiat-Rezeptoren. (B. Nickel, A. Herz, V. Jakovlev, U. Tibes, *Arzneim.-Forsch.* 35(II), 1402 (1985)).

Es wurde nun gefunden, daß Flupirtin allein gegeben zu keiner Toleranzentwicklung führt. Überraschend war, daß auch in der Kombination Flupirtin und Morphin alle Anzeichen für eine Toleranzentwicklung fehlten. Dies ist nicht zu erwarten, da sich Flupirtin strukturell stark von den bekannten Morphin-Antagonisten Naloxon oder Methadon unterscheidet.

Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung von verbesserten Arzneimitteln mit analgetischer Wirksamkeit, die ein stark reduziertes oder gar kein Suchtpotential mehr aufweisen.

Die in den Patentansprüchen und in der Beschreibung angegebenen Gewichtsmengen beziehen sich immer auf die freien Basen.

Die mehrwöchige Gabe von Flupirtin erzeugt im Tierversuch keine Toleranz. (Figur 1)

Die analgetische Wirkung bleibt über die gesamte Dauer des Versuches (45 Tage) erhalten.

Die Prüfung erfolgte am Elektroschmerztest an der Ratte (nach Blake et. al *Arz. Med. exp.* 9, 146 (1963))

Nach der Einmalgabe von Flupirtin in Kombination mit Morphin kommt es zu einer additiven antinociceptiven Wirksamkeit. (Figur 2)

Die alleinige Gabe von Flupirtin ergibt eine antinociceptive Wirkung von 45 %, die Gabe der Kombination ergibt eine Wirkung von 100 %.

Bei der Prüfung auf physische Abhängigkeit wird das schon öfters beschriebene Abhängigkeitssymptom unter Morphin, Abnahme der Tiergewichte nach Entzug, durch Flupirtin in der Kombination mit Morphin signifikant aufgehoben (Figur 3). Flupirtin hebt beziehungsweise schwächt das physische Abhängigkeitspotential von Morphin ab.

Es ist auch anzunehmen, daß Flupirtin die durch andere Verbindungen wie die des Barbiturat-, Alkohol-, des Amphetamin-, des Cocain-, des Cannabis- oder des Halluzinogen-Typs hervorgerufenen Abhängigkeits- und Entzugssymptome auf-

hebt beziehungsweise deutlich abschwächt.

Die Prüfung auf das eventuelle Vorliegen einer psychischen Abhängigkeit erfolgte gemäß der Methode Hosoya, Pharmacol. Meth. Tox., 5, 515 (1979).

In derselben Langzeituntersuchung wurde das Verhalten der Tiere am Entzugstag registriert. Es zeigte sich auch in diesem Modell, daß das Verhalten der Tiere nach Entzug von Morphin (Erregung, Rearing) durch Flupirtin in der Kombination deutlich beeinflußt wird (Figur 4,5). Die deutliche Erregung beziehungsweise das Rearingverhalten der Tiere nach Morphin wird in der Kombination mit Flupirtin reduziert und ähnelt eher dem von unbehandelten Kontrolltieren. Auch wird die durch Morphin hervorgerufene Rigidität bei Tieren durch Flupirtin aufgehoben (Figur 6).

Das Arzneimittel enthält beispielsweise in einer Tablette 10 mg bis 1000 mg Flupirtin in Form eines pharmazeutisch verträglichen Salzes und 5 mg bis 500 mg Morphin in Form eines pharmazeutisch verträglichen Salzes und vorzugsweise 50 mg - 500 mg Flupirtin und 10 mg - 250 mg Morphin.

Als Salzbildner kommen im Falle des Flupirtins beispielsweise Salzsäure, Gluconsäure, Malonsäure und Maleinsäure in Frage, im Falle des Morphins kommen Mineralsäuren, wie beispielsweise Salzsäure und Schwefelsäure in Betracht.

Das erfundungsgemäße Arzneimittel kann in Form von Tabletten, Kapseln, Pellets, Granulaten, Ampullen zur intravenösen und intramuskulären Injektion, in Form von Infusionslösungen und Zäpfchen vorliegen.

Die Herstellung der Arzneimittel erfolgt in bekannter Weise, wobei die bekannten und üblichen pharmazeutischen Hilfstoffe sowie sonstige übliche Träger- und Verdünnungsstoffe verwendet werden.

Als derarige Träger- und Hilfstoffe kommen zum Beispiel solche Stoffe in Frage, die in folgenden Literaturstellen als Hilfstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete empfohlen beziehungsweise angegeben sind: Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie, Band 4 (1953), Seite 1 bis 39; Journal of Pharmaceutical Sciences, Band 52 (1963), Seite 918 u. ff., H.v.Czetsch-Lindenwald, Hilfstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete; Pharm. Ind., Heft 2, 1961, Seite 72 u. ff.; Dr. H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, 2. Auflage, Editio Cantor, Aulendorf in Württemberg 1981 und Pharmazeutische Technologie (Hrgs. Fuchs, Sucker, Speiser, Georg Thieme Verlag, 2. Auflage (1991).

#### Figurenbeschreibung

Figur 1 beschreibt die Toleranzentwicklung über 45 Tage der Kombination im Vergleich zu den

Einzelstoffen.

Figur 2 zeigt die antinociceptive Wirkung der Kombination im Vergleich zu den Einzelstoffen.

Figur 3 stellt die Ergebnisse eines Versuchs zur psychischen Abhängigkeit dar.

Figur 4 zeigt anhand der Aufrichthäufigkeit von Ratten die erregende Wirkung von Morphin alleine und die nicht erregende Wirkung der erfundungsgemäßen Kombination.

Figur 5 zeigt einen ähnlichen Versuch wie Figur 4: hier wird als Maß für die Erregung der Tiere die Wegstrecke gemessen.

Figur 6 zeigt den Einfluß der Einzelsubstanzen auf die Muskelrelaxation im Vergleich zur erfundungsgemäßen Kombination.

#### Patentansprüche

##### 1. Arzneimittel

**dadurch gekennzeichnet,**

daß es aus Flupirtin oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz hiervon, in der Menge von 10 mg bis 1000 mg bezogen auf die Base, und einem pharmazeutisch verträglichen Salz des Morphins in der Menge von 5 mg bis 500 mg, bezogen auf die Base, besteht.

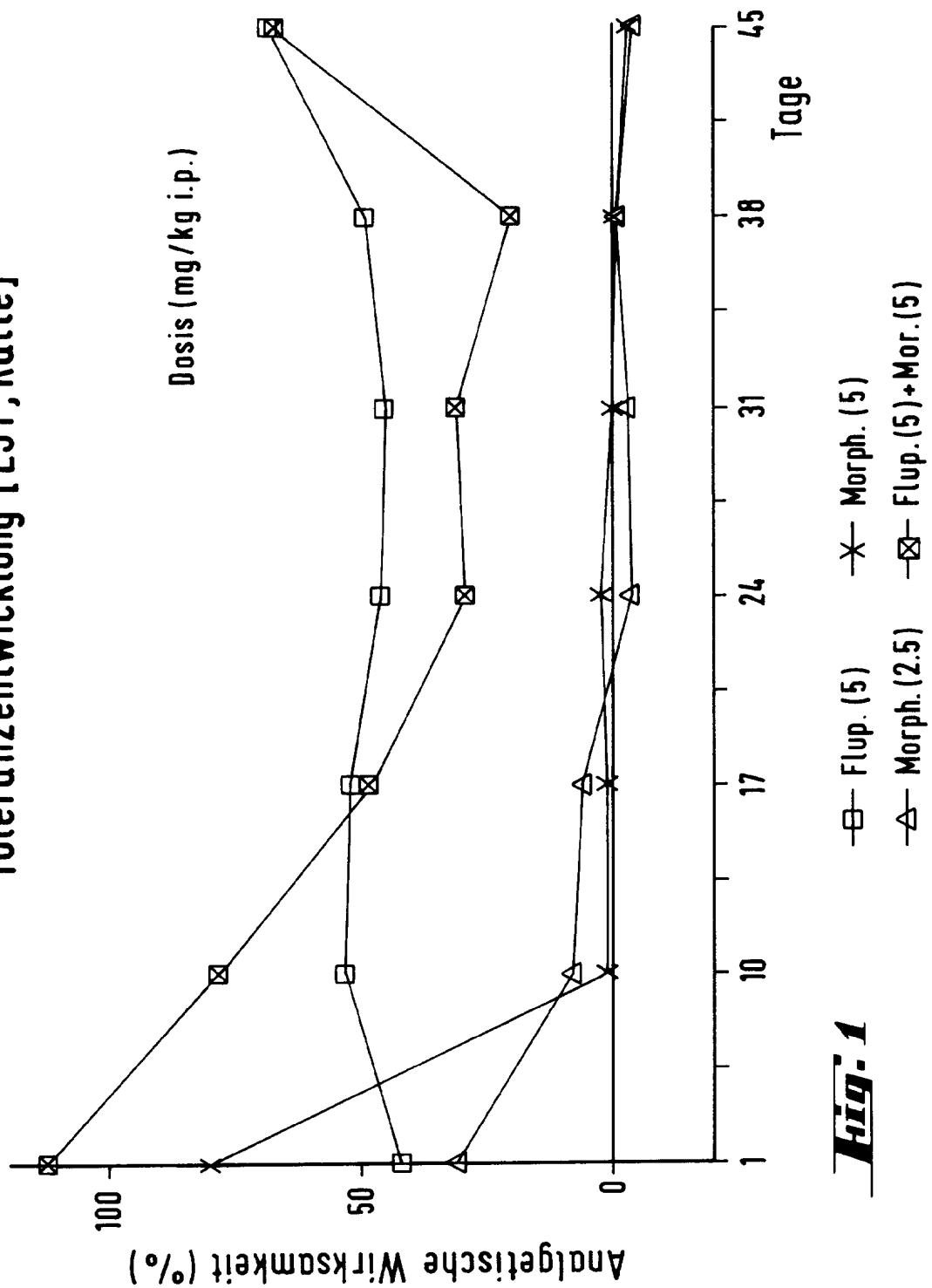
##### 2. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, gemäß Anspruch 1,

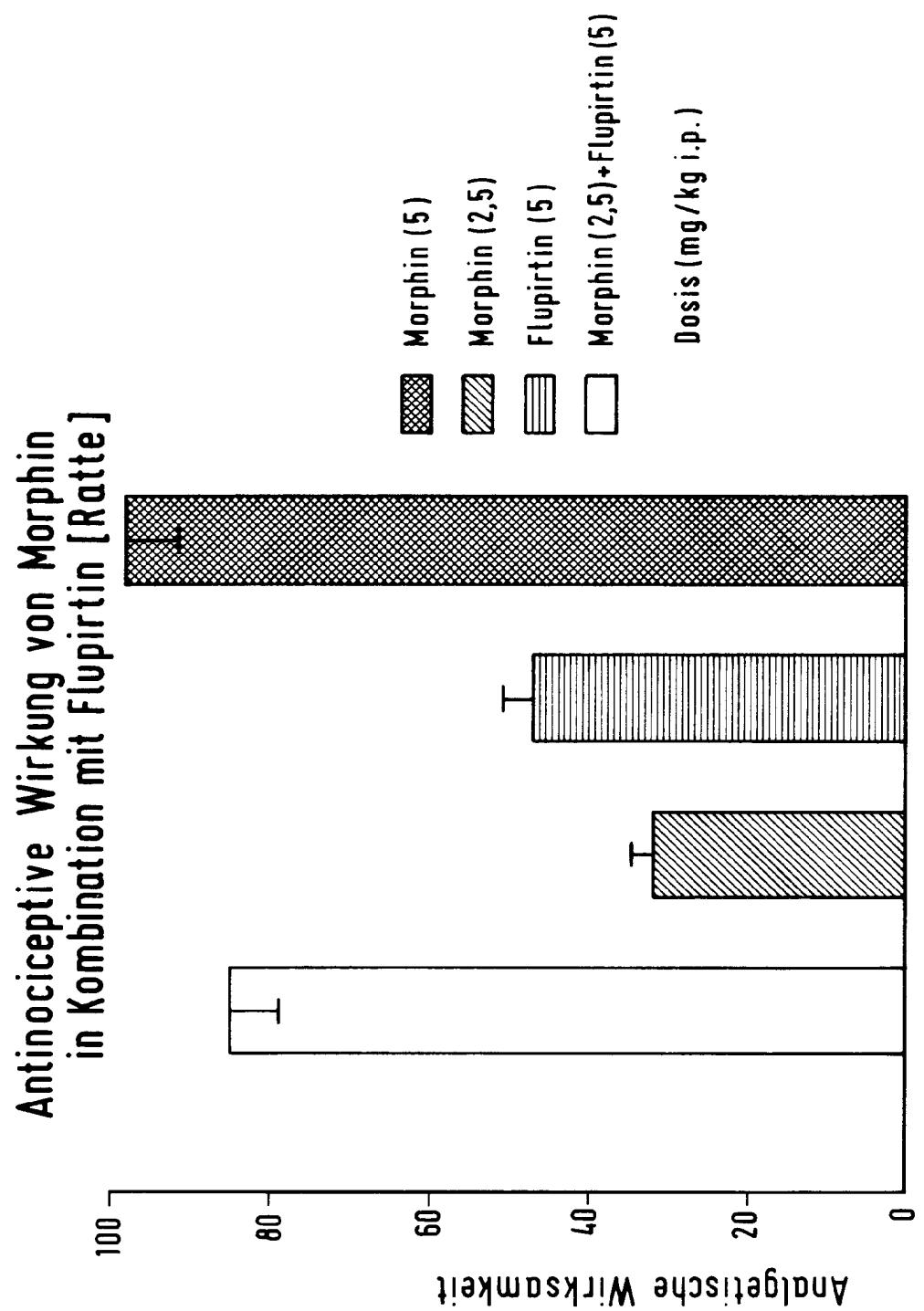
**dadurch gekennzeichnet,**

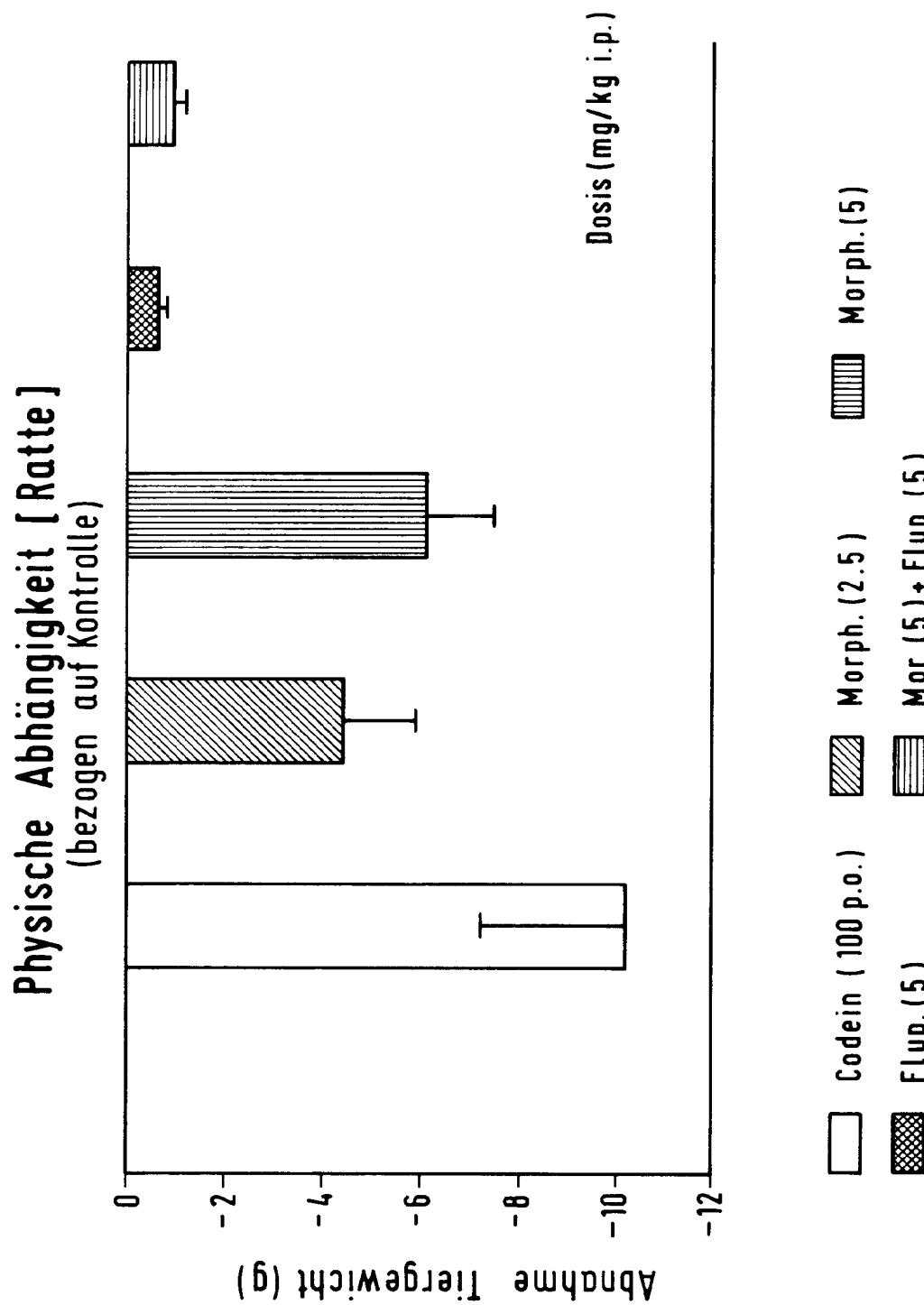
daß man Flupirtin oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz in der Menge von 10 mg bis 1000 mg mit Morphin oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz hiervon in der Menge von 5 mg bis 500 mg mit konventionellen Trägerstoffen und Hilfstoffen zu einem Arzneimittel verarbeitet.

##### 3. Verwendung eines Gemisches aus Flupirtin oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon, in der Menge von 10 mg bis 1000 mg bezogen auf die Base, und einem pharmazeutisch verträglichen Salz des Morphins in der Menge von 5 mg bis 500 mg, bezogen auf die Base, zur Herstellung eines Arzneimittels.

## Toleranzenentwicklung [EST, Ratte]

**Fig. 1**

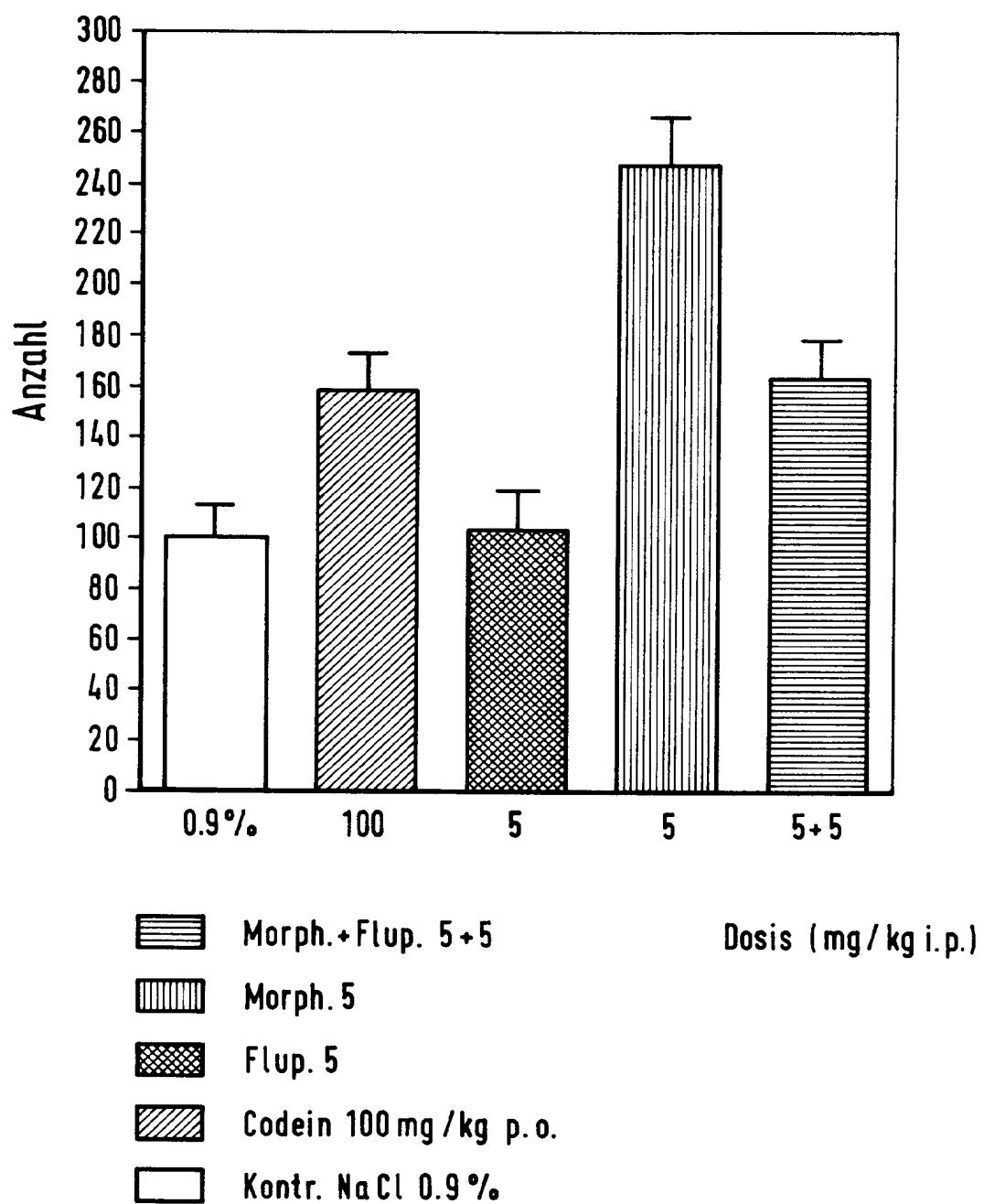




**Fig. 3**

Fig. 4

**Aufrichthäufigkeit Gesamt**  
Versuchsdauer: 60 min



**Fig. 5** **Grafik Gesamtversuch**

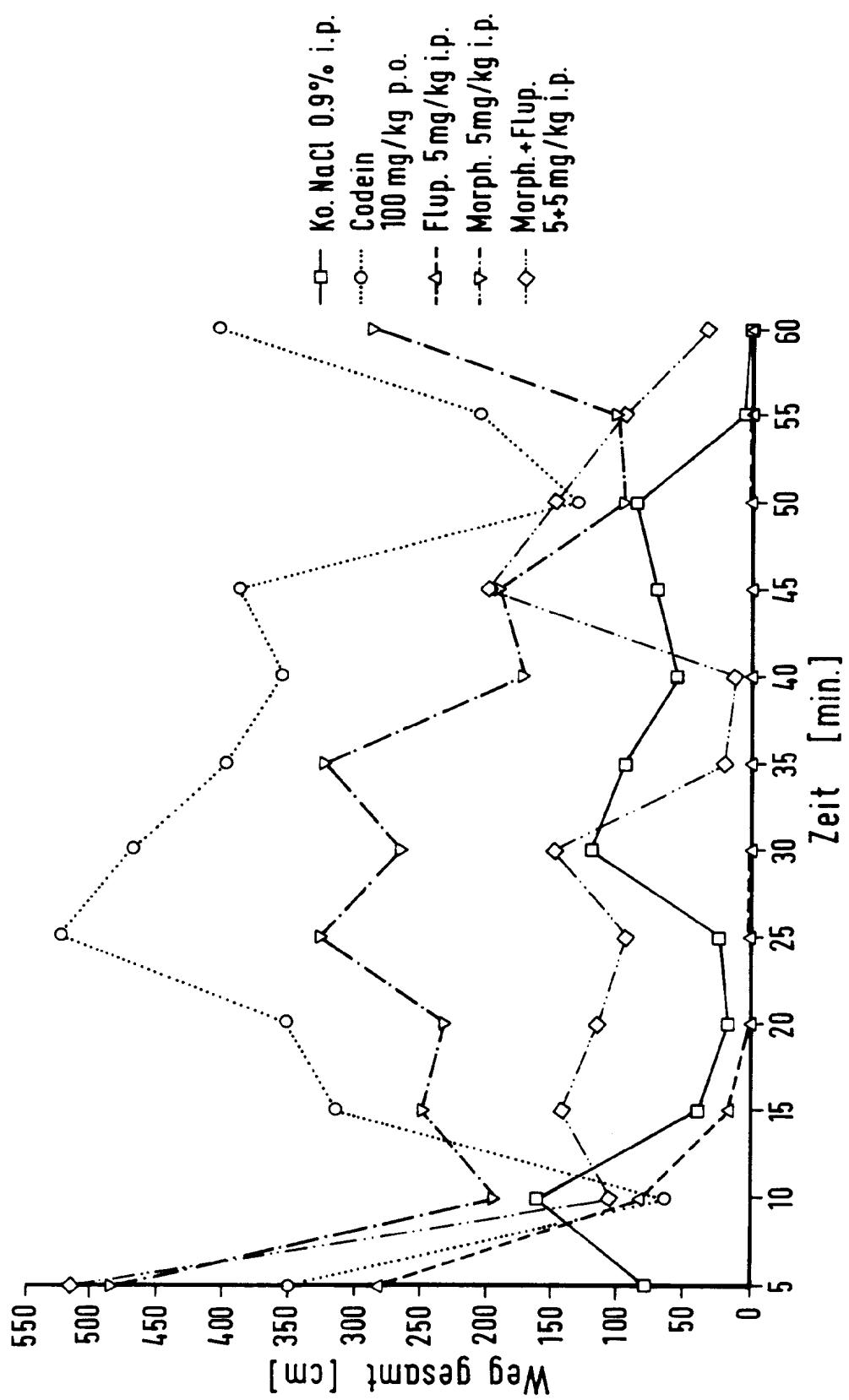
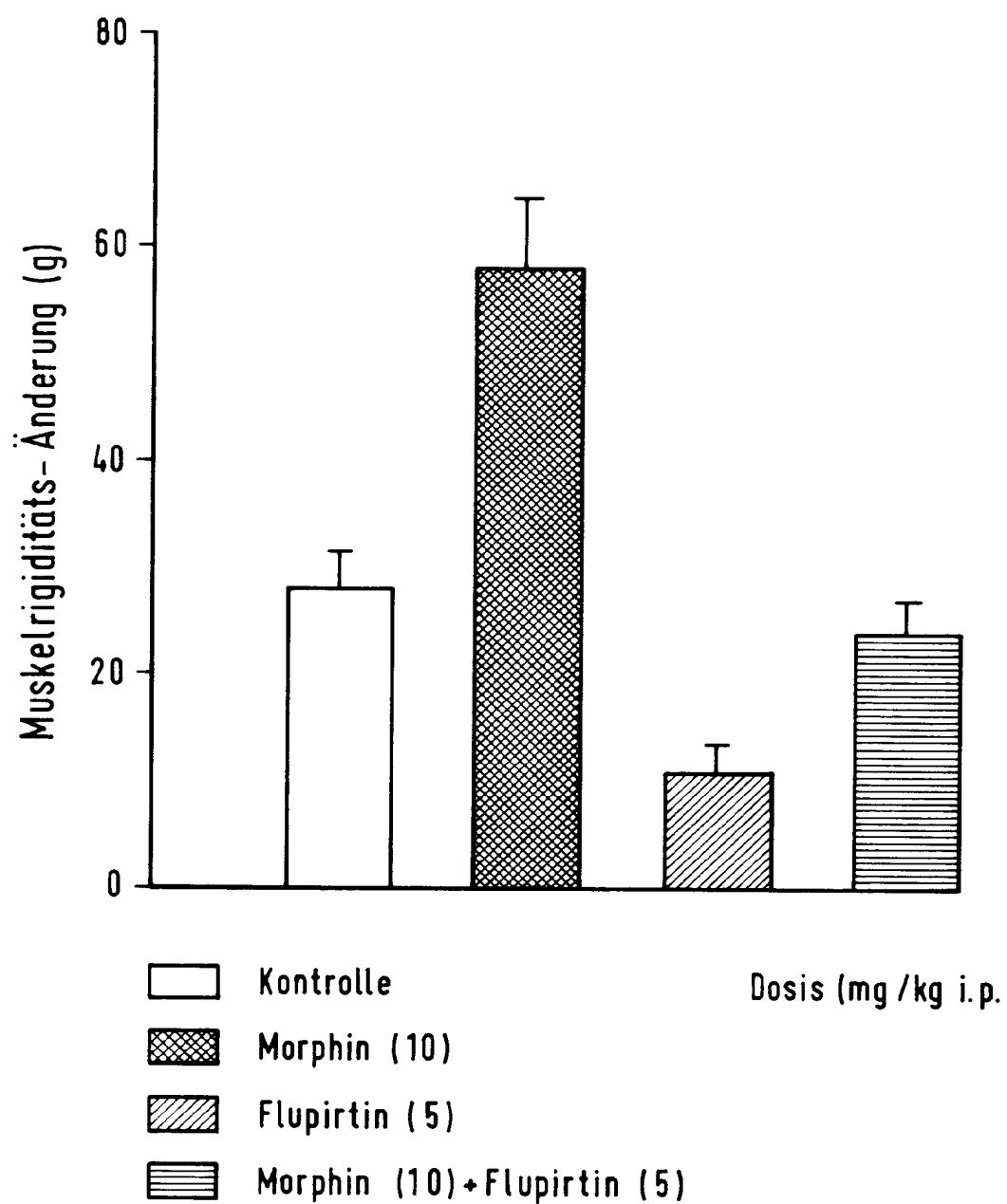


Fig. 6

Einfluß von Morphin in Kombination mit Flupirtin auf die Muskelrigidität (Ratte)





Europäisches  
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung  
EP 93 11 7472

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE					
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betreff Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.CI.5)		
P, X	REGIONAL ANESTHESIS Bd. 18, Nr. 4S , Juli 1993 Seite 4 B. NICKEL ET AL. 'Pharmacological activity of flupirtine in combination with morphine' * das ganze Dokument * ---	1-3	A61K31/44 A61K31/485 //(A61K31/485, 31:44)		
X	PHARM. ZEITUNG Bd. 137, Nr. 35 , 27. August 1992 Seiten 24 - 32 I. JURNA ET AL. 'Analgetisch und muskelrelaxierend: Flupirtin' * Seite 30, linke Spalte, Absatz 3 -Absatz 4 *	1-3			
A	NEUROPSYCHOBIOLOGIE Bd. 20, Nr. 3 , 1988 Seiten 164 - 168 W. DIMPFL ET AL. 'Dose- and time-dependent action of morphine, tramadol and flupirtine as studied by radioelectroencephalography in the freely behaving rat' * das ganze Dokument * ---	1-3	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.CI.5) A61K		
A	ARZNEIM.-FORSCHUNG Bd. 35, Nr. 1 , 1985 Seiten 75 - 77 W. SCHEEF ET AL. 'Flupirtin bei Patienten mit karzinombedingten Schmerzzuständen' * das ganze Dokument * ---	1-3			
A	EP-A-0 207 193 (DEGUSSA AG) * das ganze Dokument * -----	1-3			
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt					
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer			
MÜNCHEN	24. Februar 1994	Foerster, W			
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE					
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet	T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze				
Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie	E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist				
A : technologischer Hintergrund	D : in der Anmeldung angeführtes Dokument				
O : nichtschriftliche Offenbarung	L : aus andern Gründen angeführtes Dokument				
P : Zwischenliteratur	& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument				